

применение и биологическая активность / Е. А. Дикусар, В. И. Поткин, Н. Г. Козлов. – Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2012. – 612 с.

15. Дикусар, Е. А. Простые и сложные эфиры в линкерных технологиях. Современные аспекты молекулярного дизайна – от душистых веществ до биологически активных соединений / Е. А. Дикусар. – Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Academic Publishing / OmniScriptum GmbH & Co. KG, 2014. – 582 с.

16. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состо-

яние вопроса и перспективы / А. Г. Иво-нин [и др.] // Изв. Коми научного центра УрО РАН. – 2012. – Вып. 1 (9). – С. 46–55.

**Адрес для корреспонденции:**

220072, Республика Беларусь,

г. Минск, ул. Сурганова 13,

Институт физико-органической химии

Национальной академии

наук Беларуси,

тел. раб.: +375-17-2841600,

моб.: +375-29-6228644,

e-mail: [dikusar@ifoch.bas-net.by](mailto:dikusar@ifoch.bas-net.by),

Дикусар Е. А.

Поступила 21.02.2019 г.

**А. А. Езерская, М. Л. Пивовар**

**КАПИЛЛЯРНЫЙ ЭЛЕКТРОФОРЕЗ: ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ,  
ПРИМЕНЕНИЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ**

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
г. Витебск, Республика Беларусь**

*Статья посвящена развитию капиллярного электрофореза как инструментального метода анализа. Рассмотрен основной принцип данного метода, приведены классификации капиллярного электрофореза по механизму и принципу разделения, видам используемых капилляров и способам детектирования. Описаны варианты применения метода капиллярного электрофореза в фармацевтическом анализе. Приведены ссылки на работы, в которых описан фармацевтический анализ лекарственных средств, в том числе определение примесей в готовых лекарственных средствах и фармацевтических субстанциях. Ввиду частоты использования стереоселективных разделений отдельно приведен ряд работ по разделению смеси энантиомеров, а также рассмотрены различные хиральные селекторы, применяемые в стереоселективном анализе лекарственных средств и фармацевтических субстанций.*

**Ключевые слова:** капиллярный электрофорез, фармацевтический анализ, лекарственное средство.

**ВВЕДЕНИЕ**

Явление электрофореза открыто в XIX веке профессором Ф. Ф. Ройсом [1]. В 1807 году он провел эксперимент, в результате которого открыл электроосмотический поток [2]. В начале XX века усовершенствованием теории электрофореза активно занимался М. Ф. Смолуховский [1, 3]. Развитие капиллярного электрофореза началось в 30-х годах XX столетия, когда А. Тисели-

ус разделял белки сыворотки крови: альбумин,  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулин, используя электрофорез с подвижной границей. Это первый случай использования электрофореза для разделения биологически активных соединений [4, 5]. В 1948 году А. Тиселиус стал Нобелевским лауреатом по химии [6]. Однако из-за низкой эффективности разделения электрофорез применялся достаточно редко. Главной причиной являлись тепловые эффекты и конвекция жидкости.

Следующим этапом развития электрофореза стало использование полиакриламидных гелей (т.е. неконвективной среды) в гель-электрофорезе. Несмотря на длительность выполнения анализа, невысокую эффективность и сложность детектирования, метод гель-электрофореза достаточно широко применяется, особенно в биохимии [7, 8].

Во второй половине XX века разработан капиллярный электрофорез (КЭ). Капилляры, используемые в КЭ, являются неконвективными, что позволило отказаться от гелевой среды. В 1967 году С. Хертен впервые использовал капилляры в электрофорезе белков, нуклеиновых кислот и неорганических ионов. Диаметр капилляров составлял 1-5 миллиметров. Уже к началу 80-х годов XX века диаметр капилляров удалось уменьшить до 75 мкм [1]. Дж. К. Йоргенсоном и К. Д. Лукасом изобретена простая модель КЭ [4]. Это время можно назвать началом активного развития КЭ.

Часть терминов, используемых в методе КЭ, взята из метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [9]. В 2002 году Международным союзом теоретической и прикладной химии рекомендована собственная терминологическая база метода КЭ [10].

Цель работы – выделить основные особенности метода капиллярного электрофореза и описать наиболее перспективные направления его применения в фармацевтическом анализе.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Материалами работы являлись публикации в специализированных изданиях и интернет-источниках в период с 1981 по 2019 год. В работе использованы сравнение (эмпирический метод), анализ и синтез (комплексно-комбинированные методы).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Капиллярный электрофорез и его виды**

Метод КЭ – это физический метод, в основе которого лежат электрокинетические явления (электроосмос и электромиграция ионов, других заряженных частиц), позволяющие разделять сложные смеси на составляющие компоненты и анализировать их [11].

Система КЭ состоит из капилляра, ис-

точника постоянного тока, который обеспечивает подачу высокого напряжения, устройства ввода пробы, детектора и системы сбора, обработки и вывода полученной информации. В капилляр, который заполняется буферным раствором (электролитом), вводится малый объем (2–50 нл) анализируемой пробы. К концам капилляра подается высокое напряжение, после чего компоненты пробы в зависимости от заряда и ионного радиуса начинают двигаться с различной скоростью, вследствие чего различные компоненты в разное время достигают зоны детектирования. В результате получается последовательность пиков (электрофореграмма), при этом качественной характеристикой вещества является параметр удерживания (время миграции), а количественной – высота или площадь пика, пропорциональная концентрации вещества [12].

При разработке новых методик на основе метода КЭ сравнительную характеристику обычно производят с ВЭЖХ. Это связано с тем, что в обоих методах разделение компонентов сложной смеси выполняется в ограниченном пространстве: в случае КЭ в капилляре, в случае ВЭЖХ в колонке. Разделение происходит с участием движущейся жидкой фазы: буферного раствора в случае КЭ или подвижной фазы (элюента) в случае ВЭЖХ. Принципы детектирования в обоих методах также схожи. У метода КЭ имеется ряд преимуществ по сравнению с ВЭЖХ: относительная простота пробоподготовки, малые объемы используемых буферных растворов и анализируемой пробы, высокая эффективность разделения, экспрессность анализа, низкая стоимость единичного анализа, относительно простое и, как следствие, не очень дорогое оборудование [8, 12].

Из ограничений КЭ следует отметить невысокую, по сравнению с ВЭЖХ, чувствительность, а также необходимость растворения определяемых веществ в воде или разбавленных водно-органических смесях. В то же время низкую чувствительность преодолевают использованием таких видов детектирования, как лазерно-индуцированное флуориметрическое или масс-спектрометрическое в сочетании с различными приемами on-line-концентрирования пробы, а вариант неводного КЭ успешно позволяет разде-

лять и анализировать нерастворимые в водных растворах компоненты пробы [8, 13].

В настоящее время широко используются следующие виды капиллярного электрофореза, отличающиеся принципом и механизмом разделения:

- капиллярный зональный электрофорез (КЗЭ);
- мицеллярная электрокинетическая хроматография;
- капиллярный гель-электрофорез;
- капиллярное изоэлектрическое фокусирование;
- капиллярный изотахофорез;
- капиллярная электрохроматография [14].

КЗЭ – наиболее часто используемый вид КЭ, в котором разделение основано на различиях электрофоретических скоростей миграции компонентов пробы непосредственно в среде электролита.

В *мицеллярной электрокинетической хроматографии* к электролиту добавляют поверхностно-активные вещества для образования мицелл. Разделение основано на различной степени связывания компонентов пробы с образованными мицеллами.

В *капиллярном гель-электрофорезе* разделение, основанное на разнице размеров и форм компонентов анализируемой пробы, происходит в капилляре, заполненном гелем.

При *капиллярном изоэлектрическом фокусировании* амфолиты создают градиент pH от анода к катоду, миграция компонентов и, как следствие, разделение компонентов смеси происходит до достижения значения pH, которое соответствует изоэлектрической точке компонента.

В *капиллярном изотахофорезе* разделение компонентов анализируемой пробы происходит в соответствии с их подвижностью, в прерывистой системе из двух электролитов внутри капилляра.

*Капиллярная электрохроматография* представляет собой гибридный метод, сочетающий методы КЭ и ВЭЖХ (разделение компонентов достигается движением подвижной фазы под влиянием электроосмотического потока через слой сорбента) [15].

*Виды капилляров, используемых для разделения в капиллярном электрофорезе.* Капилляры различаются между собой по длине (при этом существуют понятия об-

щей и эффективной длины капилляра), по внутреннему диаметру капилляра (от 25 до 200 мкм), а также по материалу, из которого они изготавливаются.

Одними из первых капилляров, используемых в КЭ, являлись стеклянные и тефлоновые капилляры. Дж. К. Йоргенсон и К. Д. Лукас разработали кварцевый капилляр с равномерным внутренним диаметром 75 мкм [16]. В настоящее время в большинстве случаев используют капилляры из высокочистого плавленого кварца, прозрачного в УФ-области спектра, с внешним полимерным покрытием (например, полиимидные покрытия, улучшающие прочность капилляра) [17].

Изначально разделение в капиллярном электрофорезе проводили с использованием немодифицированных кварцевых капилляров, подготовка к анализу которых начиналась промывкой раствором щелочи для обеспечения диссоциации силанольных групп на внутренней поверхности капилляра и возникновения электроосмотического потока (ЭОП). Ряд процессов необратимо влияет на немодифицированную поверхность капилляра (адсорбция фрагментов разделяемых соединений и их электростатические взаимодействия с внутренней поверхностью капилляров), что приводит к уменьшению эффективности и разрешающей способности и, как следствие, невоспроизводимости полученных результатов анализа. С целью уменьшения влияния данных воздействий в настоящее время используются кварцевые капилляры с модифицированной внутренней поверхностью, что позволяет изменить величину и направление ЭОП с последующим улучшением эффективности разделения [12, 14].

*Способы детектирования.* В КЭ наиболее часто применяются следующие способы детектирования:

– *фотометрический*: прямое детектирование – для определения нуклеиновых кислот, белков, ароматических соединений; косвенное (с использованием хромофора) – для определения органических и неорганических ионов, ионов металлов, аминов [18, 19];

– *флуориметрический*: прямое детектирование используется для определения белков, пептидов и производных аминокислот; косвенное – для определения неорганических анионов и катионов, спиртов,

сахаров и аминов [20];

– *масс-спектрометрический*, используется для определения действующих веществ в лекарственных средствах, белков, пептидов [21, 22];

– *амперометрический*, применяется для определения фенольных соединений и биогенных аминов [23];

– *кондуктометрический*, используется для определения карбоновых кислот, аминов и ионов металлов [23, 24];

– *потенциометрический*, применяется для определения ионов металлов (щелочных и щелочноземельных) [24, 25];

– *рефрактометрический*, используется для определения органических красителей, кофеина [26].

### **Применение метода капиллярного электрофореза в фармацевтическом анализе**

Метод капиллярного электрофореза является одним из основных методов анализа энантиомеров ввиду относительной простоты использования и получения надежных результатов. Разделение смеси энантиомеров данным методом осуществляется с помощью добавления оптически активной среды (хирального селектора) и используется при контроле качества синтезируемых фармацевтических субстанций [14].

В качестве оптически активной среды чаще всего применяются различные модификации циклодекстринов. Например, при обнаружении R-энантиомеров валсартана в работе [27] использовали в качестве хирального агента  $\beta$ -циклодекстрин с фоновым электролитом 30 мМ ацетата натрия и pH = 4,5 (предел обнаружения – 2,5 мкг/мг). В работе [28] также предложен вариант использования ацетил- $\beta$ -циклодекстрина (10 мМ) в качестве хирального агента, фоновым электролитом в этом случае служил 25 мМ фосфат натрия с pH среды, равным 8,0.

При анализе дексмететомидина – седативного лекарственного средства, энантиомер которого (левомететомидин) не оказывает фармакологического действия на организм человека, в качестве хирального селектора использован сульфат  $\beta$ -циклодекстрина [29].

Сульфат  $\beta$ -циклодекстрина (10 мМ) совместно с метил- $\beta$ -циклодекстрином (34 мМ) использовали для обнаружения

левосульпирида в растворе для инъекций. Фоновым электролитом служит буферный раствор Бриттона-Робинсона (5 мМ), pH среды равен 3,45. Предел обнаружения R-сульпирида составил 1,2 мкг/мл [30].

При разделении энантиомеров аналогов агомелатина в качестве хирального селектора использовали сульфат  $\gamma$ -циклодекстрина и 6-монодеокси-6-моноамино- $\beta$ -циклодекстрина, в качестве фонового электролита применили 25 мМ раствор натрия фосфата с pH = 2,5. Данная методика применима для анализа синтезируемых субстанций [31].

Для определения энантиомерной чистоты (S)-пропранолола в лекарственных средствах с помощью метода капиллярного электрофореза в работе [32] в качестве хирального селектора для разделения смеси энантиомеров использовали карбоксиметил- $\beta$ -циклодекстрин.

Гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин в концентрации 20 мМ применяли для определения R-энантиомера эзомепразола. Фоновым электролитом выступал раствор 100 мМ трис-фосфата и 1 мМ натрия дитионита с pH среды, равным 2,5 [33].

Для определения S-пантопразола в качестве оптически активной среды использовали смесь гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина (20 мг/мг), L-гистидина (15 мМ) и ацетата меди (II) (10 мМ) [34].

Для определения R-омепразола и S-омепразола хиральным селектором служил метил- $\beta$ -циклодекстрин в концентрации 20 мМ, фоновым электролитом являлся 50 мМ раствор фосфата натрия с pH среды 2,5. Предел обнаружения составил 0,9 мкг/мг для R-омепразола и 0,87 мкг/мл для S-омепразола. Предел количественного определения составил 2,75 мкг/мг для R-омепразола и 2,62 мкг/мл для S-омепразола [35].

В литературе имеются указания на использование в качестве хирального селектора мальтодекстрина для одновременного разделения трамадола и метадона. Наиболее оптимальные условия разделения были достигнуты на капилляре из плавленого кварца без покрытия при 25 °С и приложенным напряжением, равным 16 кВ. Использовали 100 мМ фосфатный буферный раствора (pH = 8,0), содержащий 20 % мальтодекстрина. Этот метод применяли для определения концентрации трамадола и метадона в таблетках [36].

Все также актуальным является использование аминокликозидов и макролидов для энантиомерных разделений. Предложена методика стереоселективного разделения ибупрофена, эпинефрина гидрохлорида, дипивефрина гидрохлорида (кислые фенилсодержащие соединения), в качестве хирального селектора использовали стрептомицин совместно с 1,1'-бинафтил-2,2'-диилгидрофосфатом [37].

В работе [38] приведены методики, в которых использовали в качестве хирального селектора азитромицин. С помощью описанных методик в работе производили разделение карведилола, петиризина, гидробромида циталопрама, дарифенацина и гидрохлорида сертралина в среде смеси ацетонитрила, метанола, уксусной кислоты и триэтиламина.

Разработаны методики энантиомерного разделения следующих веществ: алпронолола, атенолола, метопролола, кленбутерола, пиндолола, пропранолола, соталола, синефрина и лабеталола. В качестве хирального селектора применяли кларитромицин [39].

Капиллярный электрофорез также используется для определения действующих веществ в лекарственных средствах. Описана методика косвенного определения железа (III), основанная на окислении аскорбиновой кислоты, в таблетках, содержащих железа (III) гидроксид декстрана, на основе метода капиллярного электрофореза с ультрафиолетовым детектированием. Концентрация железа (III) рассчитывается исходя из величины уменьшения площади пика аскорбиновой кислоты [40].

Методика количественного определения эналаприла описана в работе [41]. В качестве фонового электролита применяли 67 мМ раствор фосфата натрия. Предел количественного определения составил 2,43 мкг/мл.

Для количественного определения действующих веществ в лекарственных средствах противоопухолевого действия разработаны две методики, основанные на методе КЭ. В первой методике вещества разделяли методом КЗЭ с фотометрическим детектированием в УФ-области, в качестве фонового электролита использовали 100 мМ фосфатный буферный раствор с pH = 2,5, содержащий ацетонитрил. С помощью этого метода провели определе-

ние доксорубина, эпирубина, идарубина, даунорубина, иринотекана, топотекана, винкристина, виндезина, винбластина и винорелбина. Время анализа составило менее 8 минут. Для определения метотрексата, пеметрекседа, этопозиды, этопозидфосфата, флударабинфосфата и 5-фторурацила разработали методику, основанную на методе мицеллярной электрокинетической хроматографии с фотометрическим детектированием в УФ-области с применением фонового электролита, состоящего из 50 мМ боратного буферного раствора при pH = 9,2, 80 мМ раствора додецилсульфата натрия и ацетонитрила. Время анализа составило 16 минут [42].

Метод КЭ применяется также для количественного определения компонентов в сложных смесях, при этом он не уступает в эффективности разделения и экспрессности выполнения методу ВЭЖХ. В работе [43] было проведено сравнение двух методик, основанных на методах КЗЭ и ВЭЖХ, контроля качества комбинированного лекарственного средства, содержащего ибупрофен (кислотные свойства) и фенилэфрин (основные свойства). Для анализа данного комбинированного ЛС был использован метод КЗЭ с применением диодно-матричного детектора. Фоновым электролитом являлся 50 мМ боратный буферный раствор с pH = 11 (pH доведен до этого значения с помощью 0,5 М раствора гидроксида натрия). В статье доказана статистическая неразличимость двух методов, при этом метод КЗЭ имел меньшее время выполнения анализа и большую эффективность [43].

В статье [44] описана методика количественного определения изониазида и рифампицина в комбинированном ЛС с использованием метода КЗЭ. Фоновым электролитом в данной методике являлся раствор 20 мМ карбоната натрия/гидрокарбоната натрия с pH = 10,2. Предел обнаружения для изониазида составил 0,22 мг/л, предел количественного определения – 0,74 мг/л. Предел обнаружения для рифампицина составил 0,34 мг/л, а предел количественного определения – 0,34 мг/л [44].

В работе [45] приведена методика совместного определения амлодипина, гидрохлортиазида и алискирена. В каче-

стве фонового электролита использовали 40 мМ раствор фосфата натрия. Предел количественного определения составил 0,11–5,83 мкг/мл.

Проведено совместное определение ламивудина и валганцикловира в комбинированном лекарственном средстве в форме таблеток, фоновым электролитом являлся 20 мМ раствор фосфат натрия, pH = 2,5 [46].

Разработана методика определения антагонистов H<sub>2</sub>-рецепторов, фоновым электролитом служил 32 мМ формиатный буферный раствор с pH = 4,5, а детектирование осуществляли масс-спектрометрическим детектором. Предел обнаружения антагонистов H<sub>2</sub>-рецепторов составил от 40 до 110 нг/мл [47].

В литературе описаны методики определения вспомогательных веществ и примесей в лекарственных средствах с помощью метода КЭ. Как альтернатива традиционному анализу красителей с помощью тонкослойной хроматографии, в статье [48] приведена методика определения кислотных красителей в фосфатном или боратном буферном растворе.

Дериватизированные формы циклодекстрина (гидроксипропилциклодекстрин и диметил-β-циклодекстрин), применяемые для повышения растворимости некоторых фармацевтических субстанций в производстве лекарственных средств, также могут быть качественно обнаружены с помощью метода КЭ [49].

Разработаны методики определения жирных кислот (стеарата магния косвенным УФ-детектированием [50]), неорганических анионов (хлорид, сульфат, фосфат и др.), катионов металлов (натрий, магний, кальций, литий и др.) и поверхностно-активных веществ (додецилбензолсульфоната натрия и хлорида бензалкония с использованием прямого [51] и косвенного УФ-детектирования) [52].

Наибольшие трудности определения примесей в лекарственных средствах связаны с соединениями, имеющими схожий химический характер с действующим веществом. Учитывая более высокую разделяющую способность метода КЭ по сравнению с ВЭЖХ, методики, разработанные для определения примесей с помощью КЭ, являются более дешевыми и эффективными [14]. Так, например, в статье [53] приведена методика КЭ опре-

деления энантиомерной чистоты дапоксетина, содержащего в качестве примесей (R)-дапоксетин, (3S)-3-(диметиламино)-3-фенил-1-пропанол, (S)-3-амино-3-фенил-1-пропанол и 1-нафтол. Результаты, полученные в исследовании, статистически значимо не различались с результатами, полученными методом энантиоселективной ВЭЖХ.

Аналогично, в работе [54] описана методика идентификации 7 примесей лоратадина, имеющих схожую химическую структуру с действующим веществом.

Описана методика КЭ разделения и определения зофеноприла кальция и гидрохлоротиазида в присутствии двух примесей гидрохлоротиазида (хлоротиазида и саламида). В данной методике использовался капилляр из плавленого кварца без полимерного покрытия. Время анализа составило 5 минут. Детектирование проводили с помощью фотометрического детектора в УФ-области (225,0 нм) [55].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен обзор развития и использования метода капиллярного электрофореза в фармацевтическом анализе за 38 лет. Дана краткая характеристика наиболее часто используемых видов капиллярного электрофореза: капиллярного зонального электрофореза, мицеллярной электрокинетической хроматографии, капиллярного гель-электрофореза, капиллярного изoeлектрического фокусирования; капиллярного изотахофореза, капиллярной электрохроматографии. Описано применение различных способов детектирования: фотометрического, флуориметрического, масс-спектрометрического, амперометрического, кондуктометрического, потенциометрического, рефрактометрического.

Чаще всего КЭ используется для разделения энантиомеров. Определено, что в качестве хиральных селекторов используются модификации циклодекстринов (производные β-, γ-циклодекстринов), макролидов (азитромицин, кларитромицин), аминогликозида (стрептомицин). Установлено, что КЭ используется также для определения действующих веществ, вспомогательных веществ и примесей в однокомпонентных и многокомпонентных лекарственных средствах.

**SUMMARY**

A. A. Ezerskaya, M. L. Pivavar  
**CAPILLARY ELECTROPHORESIS:  
BASIC PRINCIPLES,  
APPLICATION IN PHARMACEUTICAL  
ANALYSIS**

The article covers the development of capillary electrophoresis (CE) as an analysis instrumental method. The basic principle of this method is considered, CE classifications according to the mechanism and the principle of separation, the types of capillaries used and the detection methods are presented in the article. Options for applying CE method in the pharmaceutical analysis are described. The references on the papers describing the pharmaceutical analysis of medicinal products including the determination of impurities in the finished medicinal products and active substances are given. Due to the frequency of using stereoselective separations individually a number of studies on the separation of enantiomers mixture are given and also various chiral selectors used in the stereoselective analysis of medicinal products and active substances are considered.

Keywords: capillary electrophoresis; pharmaceutical analysis; a medicinal product.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. A brief introduction to capillary electrophoresis / F. Tagliaro [et al.] // *Forensic Science International*. – 1998. – № 92. – P. 75–88.

2. Koryagin, V. The Experiment, conducted by the professor Ferdinand Friedrich Reuss in 1807 / V. Koryagin // [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.eurekalert.org/multimedia/pub/88949.php?from=292169>. – Date of access: 24.12.2018.

3. Ролдугин, В. И. Электрокинетические явления / В. И. Ролдугин // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ximicat.com/info.php?id=6170>. – Дата доступа: 24.12.2018.

4. Suntornsuk, L. Capillary electrophoresis in pharmaceutical analysis: a survey on recent applications / L. Suntornsuk // *Journal of chromatographic science*. – 2007. – № 45. – P. 559–577.

5. Vesterberg, O. History of electrophoretic methods / O. Vesterberg // *Journal of chromatographic science*. – 1989. – № 480. – P. 3–19.

6. Паевский, А. Нобелевские лауреаты: Арне Тиселиус. Разделяй и властвуй / А. Паевский // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://indicator.ru/article/2018/08/08/arne-tiselius/>. – Дата доступа: 24.12.2018.

7. Characterization of the human skeletal muscle metabolome for elucidating the mechanisms of bicarbonate ingestion on strenuous interval exercise / M. Saoi [et al.] // *Analytical chemistry* [Electronic resource]. – 2019. – Mode of access: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b00149>. – Date of access: 28.01.2019.

8. Комарова, Н. В. Практическое руководство по использованию систем капиллярного электрофореза «КАПЕЛЬ» / Н. В. Комарова, Я. С. Каменцев. – СПб.: ООО «Веда», 2006. – 212 с.

9. Terminology and nomenclature in capillary electroseparation systems / J. H. Knox // *Journal of chromatography*. – 1994. – № 680. – P. 3–13.

10. Terminology for analytical capillary electromigration techniques (IUPAC Recommendations 2003) / M.-L. Riekkola [et al.] // *Pure Appl. Chem.* – 2004. – № 76. – P. 443–451.

11. Хомов, Ю. А. Капиллярный электрофорез как высокоэффективный аналитический метод / Ю. А. Хомов, А. Н. Фомин // *Современные проблемы науки и образования* [Электронный ресурс]. – 2012. – Mode of access: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6775>. – Date of access: 15.01.2019.

12. Каменцев, Я. С. Основы метода капиллярного электрофореза. Аппаратурное оформление и области применения / Я. С. Каменцев, Н. В. Комарова // *Аналитика и контроль*. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 13–18.

13. Государственная Фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 1 Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: Под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно: Типография «Победа», 2012. – С. 132–142.

14. Морзунова, Т. Г. Капиллярный электрофорез в фармацевтическом анализе (обзор) / Т. Г. Морзунова // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2006. – Т. 40,

№ 3. – С. 39–52.

15. Wilson, D. J. Types of Capillary Electrophoresis / D. J. Wilson // [Electronic resource]. – 2018. – Mode of access: <https://www.news-medical.net/life-sciences/Types-of-Capillary>. – Date of access: 25.01.2019.

16. Jorgenson, J. W. High-resolution separations based on electrophoresis and electroosmosis / J. W. Jorgenson, K. A. Lukacs // *Journal of Chromatography A*. – 1981. – V. 218, № 20. – P. 209–216.

17. Дзема, Д. В. Применение высокоосновного наноионита в капиллярном электрофорезе для разделения и концентрирования неорганических анионов / Д. В. Дзема, Л. А. Карцова, Д. А. Поликарпова // *Аналитика и контроль*. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 41–48.

18. Determination of the spectrum of low molecular mass organic acids in urine by capillary electrophoresis with contactless conductivity and ultraviolet photometric detection – an efficient tool for monitoring of in-born metabolic disorders / P. Tuma [et al.] // *Analytica Chimica Acta*. – 2011. – № 685. – P. 84–90.

19. Enhancement of detection sensitivity for indirect photometric detection of anions and cations in capillary electrophoresis / C. Jons [et al.] // *Electrophoresis*. – 2003. – № 24. – P. 2150–2167.

20. A fast and sensitive method for the determination of nitrite in human plasma by capillary electrophoresis with fluorescence detection / X. Wang [et al.] // *Talanta*. – 2012. – № 97. – P. 142–144.

21. Capillary electrophoresis–mass spectrometry for the analysis of intact proteins / R. Haselberg [et al.] // *Journal of Chromatography*. – 2007. – № 1159. – P. 81–109.

22. Capillary electrophoresis-electrospray mass-spectrometry in peptide analysis and peptidomics / M. Herrero [et al.] // *Electrophoresis*. – 2008. – № 29. – P. 2148–2160.

23. Simultaneous determination of positional isomers of benzenediols by capillary zone electrophoresis with square wave amperometric detection / T. Xie [et al.] // *Journal of Chromatography*. – 2006. – № 1109. – P. 317–321.

24. Automated two-dimensional separation flow system with electrochemical preconcentration, stripping, capillary electrophoresis and contactless conductivity detection for trace metal ion analysis / F. S. Lopes [et al.] // *Electrophoresis*. – 2011. – № 32. –

P. 939–946.

25. Capillary electrophoresis technique for metal species determination / J. Harvanova [et al.] // *Journal of liquid chromatography and related technologies*. – 2015. – № 38. – P. 371–380.

26. Swinney, K. Detection in capillary electrophoresis / K. Swinney, D.-J. Bornhop // *Electrophoresis*. – 2000. – № 21. – P. 1239–1250.

27. Chiral separation of valsartan by CZE / Zh. Li [et al.] // *Journal of chemical and pharmaceutical research*. – 2015. – № 7(3). – P. 118–121.

28. Determination of the R-enantiomer of valsartan in pharmaceutical formulation by capillary electrophoresis / K. R. Lee [et al.] // *The Pharmaceutical Society of Korea*. – [Electronic resource]. – 2014. – Mode of access: <https://doi.org/10.1007/s12272-014-0449-7>. – Date of access: 23.12.2018.

29. Quality by design-assisted development of a capillary electrophoresis method for the chiral purity determination of dexmedetomidine / S. Krait [et al.] // *Electrophoresis*. [Electronic resource]. – 2018. – Mode of access: <https://doi.org/10.1002/elps.201800100>. – Date of access: 28.01.2019.

30. Quality by design in the chiral separation strategy for the determination of enantiomeric impurities: development of a capillary electrophoresis method based on dual cyclodextrin systems for the analysis of levosulpiride / S. Orlandini [et al.] // *Journal of Chromatography A*. – 2015. – V. 1380. – P. 177–185.

31. Enhanced detection for determination of enantiomeric purity of novel agomelatine analogs by EKC using single and dual cyclodextrin systems / E. Lipka [et al.] // *Electrophoresis*. – 2014. – № 35. – P. 1–8.

32. Carboxymethyl  $\beta$ -cyclodextrin as chiral selector in capillary electrophoresis: enantioseparation of 16 basic chiral drugs and its chiral recognition mechanism associated with drugs' structural features / Linlin Fang [et al.] // *Biomed Chromatogr.* – [Electronic resource]. – 2017. – Mode of access: <https://doi.org/10.1002/bmc.3991>. – Date of access: 27.12.2018.

33. Development and validation of a capillary electrophoresis method for determination of enantiomeric purity and related substances of esomeprazole in raw material and pellets / P. Estevez [et al.] // *Electrophoresis*. – 2014. – № 35. – P. 804–810.



34. Optimization and validation of a novel CE method for the enantioseparation of pantoprazole and related benzimidazole using a dual chiral selector system / J. Guan [et al.] // *Electrophoresis*. – 2014. – № 35 (19). – P. 1–7.
35. Chiral Separation of the Enantiomers of Omeprazole and Pantoprazole by Capillary Electrophoresis / G. Hancu [et al.] // *Chromatographia*. – [Electronic resource]. – 2018. – Mode of access: <https://doi.org/10.1007/s10337-014-2827-1>. – Date of access: 28.12.2018.
36. Simultaneous chiral separation of tramadol and methadone in tablets, human urine, and plasma by capillary electrophoresis using maltodextrin as the chiral selector / E. Naghdi [et al.] // *Chirality*. – 2018. – P. 1–8.
37. Enantiomeric separation of five acidic drugs via capillary electrophoresis using streptomycin as chiral selector / X. Zhang [et al.] // *Journal of Chromatography B*. – [Electronic resource]. – 2017. – Mode of access: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jchromb.2017.08.014>. – Date of access: 09.12.2018.
38. Kumar, A. P. Azithromycin as a new chiral selector in capillary electrophoresis / A. P. Kumar, J. H. Park // *Journal of Chromatography A*. – 2011. – № 9. – P. 1314–1317.
39. Clarithromycin as a chiral selector for enantioseparation of basic compounds in nonaqueous capillary electrophoresis / M. V. Lebedeva [et al.] // *Electrophoresis*. – 2014. – № 35. – P. 2759–2764.
40. Indirect determination of Fe (III) in synthetic samples and iron dextran tablets by capillary electrophoresis with ultraviolet detection / T. Yajun [et al.] // *Journal of AOAC*. – 2006. – V. 89, № 1. – P. 210–213.
41. Development and validation of a capillary electrophoretic method for the determination of enalapril / S. Ghermam [et al.] // *Revista de Chimie*. – 2015. – № 66. – P. 1577–1581.
42. Determination of 16 antineoplastic drugs by capillary electrophoresis with UV detection: applications in quality control / N. Guichard [et al.] // *Electrophoresis*. [Electronic resource]. – 2018. – Mode of access: <http://doi.org/10.1002/elps.201800007>. – Date of access: 28.12.2018.
43. Application of capillary zone electrophoresis coupled with a diode array detector (CZE-DAD) to simultaneous analysis of ibuprofen and phenylephrine / M. Ragab [et al.] // *Journal of AOAC International* [Electronic resource]. – 2018. – Mode of access: [https://www.ingentaconnect.com/content/aoac/jaoac/pre-prints/content-jaoac\\_180134;jsessionid=iccaq7eicnv2.x-ic-live-02](https://www.ingentaconnect.com/content/aoac/jaoac/pre-prints/content-jaoac_180134;jsessionid=iccaq7eicnv2.x-ic-live-02). – Date of access: 20.12.2018.
44. Sub-minute determination of rifampicin and isoniazid in fixed dose combination tablets by capillary zone electrophoresis with ultraviolet absorption detection / L. M. Duarte [et al.] // *Journal of separation science*. [Electronic resource]. – 2018. – Mode of access: <https://doi.org/10.1002/jssc.201800673>. – Date of access: 29.12.2018.
45. Simultaneous determination of aliskiren hemifumarate, amlodipine besylate, and hydrochlorothiazide in their triple mixture dosage form by capillary zone electrophoresis / M. Salim [et al.] // *Journal of separation science*. – 2014. – № 37. – P. 1206–1213.
46. Determination and validation of capillary electrophoretic and liquid chromatographic methods for concurrent assay of valganciclovir and lamivudine in pharmaceutical formulations / S. Sanli [et al.] // *Current Pharmaceutical Analysis*. – 2016. – № 13(1). – P. 31–38.
47. Determination of histamine H<sub>2</sub> receptor antagonists in pharmaceutical formulations by CE-MS / J. J. Nevado [et al.] // *Analytical methods*. – 2014. – № 6. – P. 1714–1719.
48. Evans, K. P. Role of capillary electrophoresis in specialty chemical research / K. P. Evans, G. L. Beaumont // *Journal of chromatography*. – 1993. – № 636. – P. 153–169.
49. Separation and analysis of cyclodextrins by capillary electrophoresis with dynamic fluorescence labelling and detection / S. G. Penn [et al.] // *Journal chromatography A*. – 1994. – V.680. – P. 233–241.
50. Separation of homologous fatty acids by capillary electrophoresis / G. Gutnikov [et al.] // *J. Microcol. Sep*. – 1994. – № 6. – P. 565–570.
51. Nielen, M. W. F. Quantitative aspects of indirect UV detection in capillary zone electrophoresis / M. W. F. Nielen // *Journal of chromatography*. – 1991. – № 588. – P. 321–326.
52. Applications of various analytical techniques in quality control of pharmaceutical excipients / M. Kumar [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. [Electronic resource]. – 2018. – Mode of access: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.05.023039>. – Date of access: 13.12.2018.

53. Harnisch, H. Capillary electrophoresis method for the determination of (R)-dapoxetine, (3S)-3-(dimethylamino)-3-phenyl-1-propanol, (S)-3-amino-3-phenyl-1-propanol and 1-naphthol as impurities of dapoxetine hydrochloride / H. Harnisch, G. K. E. Scriba // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. [Electronic resource]. – 2018. – Mode of access: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.09.039>. – Date of access: 11.12.2018.

54. Capillary electrophoresis determination of loratadine and related impurities/ H. Fernandez [et al.] // Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. – 2003. – №3. – P. 499–506.

55. A capillary zone electrophoresis method with multiresponse chemometric op-

timization for the simultaneous determination of zofenopril calcium and hydrochlorothiazide in presence of hydrochlorothiazide major impurities / Ahmed S. Fayed [et al.] // Journal of Chromatographic Science. – 2018. – P. 1–11.

**Адрес для корреспонденции:**

210023, Республика Беларусь,  
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,  
УО «Витебский государственный ордена  
Дружбы народов медицинский университет»,  
кафедра токсикологической  
и аналитической химии,  
e-mail: [anastasiya96ezerskaya@gmail.com](mailto:anastasiya96ezerskaya@gmail.com),  
e-mail: [mikle\\_n@tut.by](mailto:mikle_n@tut.by),  
Езерская А. А.

Поступила 04.02.2019 г.